

文章编号:1005-6947(2008)01-0088-03

· 文献综述 ·

中药预处理对肝脏缺血再灌注损伤保护作用的研究进展

齐欣¹, 车向前¹, 王超¹综述 贺志军²审校

(1. 中南大学湘雅医学院 04 级临床医学系, 湖南长沙 410013; 2. 中南大学湘雅二医院 器官移植中心, 湖南长沙 410011)

摘要: 肝脏的缺血再灌注损伤是肝脏外科面临的一个重要课题。近年来, 随着基础研究的深入, 对肝脏的缺血再灌注损伤的机制以及预防有了进一步的认识。笔者就肝脏的缺血再灌注损伤的分子机制及中药对肝缺血再灌注损伤的预处理等相关方面的进展作一综述。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(1): 88-90]

关键词: 肝/血液供给; 缺血再灌注损伤; 预处理; 综述文献

中图分类号: R 657.3

文献标识码: A

肝脏的缺血再灌注损伤 (Ischemia-reperfusion injury, IRI) 是导致肝叶切除、肝移植术后器官功能障碍和衰竭的重要因素^[1], 仍然是肝脏外科未解决的一个重要临床问题。在肝脏移植, IRI 基础和临床研究焦点是改善供肝功能和使用“边缘性”供肝。为了减轻肝脏缺血再灌注损伤, 众多学者做了大量的研究, 如缩短缺血时间、缺血预处理、药物预处理及基因治疗等。本文就肝脏 IRI 相关机制以及中药肝脏 IRI 的保护研究现状作一综述。

1 肝脏 IRI 的分子机制

肝脏 IRI 的机制包括钙超载、ATP 消耗、氧自由基、中性粒细胞呼吸爆发、细胞凋亡等。在肝脏移植中的, 受体的免疫系统也是一个重要因

素^[2]。肝脏的 IRI 分为两个阶段: 急性期和亚急性期。急性期发生在再灌注后 3 ~ 6h, 与 T 淋巴细胞及 Kupffer 细胞的激活和凋亡相关^[3-4]。许多研究认为, 活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 是导致肝细胞早期损伤及后续的炎性应答反应的始动因素^[5]。使用自由基清除剂及抗氧化剂对 IRI 有保护作用^[6]。事实上, ROS 贯穿肝脏 IRI 的急性期和亚急性期。在急性期, ROS 通过对蛋白质的氧化及降解直接导致肝细胞的损伤, 同时也激活了导致亚急性期损伤的信号传导途径^[7]。

亚急性期以大量中性粒细胞聚集为主要特征, 发生在再灌注后 18 ~ 24h^[8]。聚集的中性粒细胞导致一系列的细胞反应和组织损伤^[9-10]。在缺血期, 白细胞及血小板黏附于内皮细胞导致微血管损伤^[11]; 再灌注后还可以使肝窦内皮细胞 (sinusoidal endothelial cell, SEC) 凋亡^[12]。同时, 一氧化氮及氧自由基的生成可以加剧 SEC 损伤和激活 Kupffer 细胞^[13-14]。激活的 Kupffer 细胞释放超氧自由基, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 和白介素 1 (interleukin, IL-1) 进一步加剧氧化应激反应^[15]。TNF- α 和 IL-1 激活 CD4 +

T 淋巴细胞。激活的 CD4 + T 淋巴细胞表面上抗原递呈细胞 CD154 与 CD40 相互作用介导肝 IRI^[4,16]。

2 中药对缺血再灌注损伤的保护作用及机制

中药是从多个层次、多个靶点对缺血的肝脏进行的适应性保护, 为一种复合性调节。国内外学者就中药预处理对缺血再灌注的保护进行了有益的探索, 中药对 IRI 的保护作用主要有活血化瘀类, 如: 丹参、虎杖、红花、葛根、三七及川芎等; 补血益气类, 如当归、何首乌等。其作用及可能的机制有以下几个方面。

2.1 改善脏器微循环障碍

川芎嗪是中药川芎的有效成分, 研究发现川芎嗪具有抗血小板黏附和聚集、改善微循环的作用^[17], 对肝脏及心肌的 IRI 有保护作用。川芎嗪还可以诱发血红素加氧酶-1 的表达, 而对 IRI 发挥保护作用^[18]。丹参 (有效成分丹酚酸 (salvianolic acid)) 具有增加微循环的血流速度, 抑制血小板的黏附和聚集, 在调节心血管系统功能、保持体内血流动力学平衡方面具有重要作用^[19], 对肝脏的 IRI 有保护作用。近年来, 国内外学者发现前列环素 (PGI₂) 和血栓

基金项目: 中南大学大学生创新性试验计划重点项目 (YA07060)。

收稿日期: 2007-09-20;

修订日期: 2007-12-12。

作者简介: 齐欣, 女, 中南大学湘雅医学院 04 级临床医学系学生。

通讯作者: 齐欣 E-mail: qq860222@hotmail.com

素 A2 (TXA2) 在机体的炎症反应中起着重要作用。PGI2 和 TXA2 平衡失调可反映组织脏器的微循环状态及病理损害程度。在其他疾病的缺血再灌注动物模型的研究中,有人发现丹参、川芎、当归均可以调整 PGI₂/TXA₂, 改善微循环。

2.2 清除氧自由基

活血化痰类中药如、三七、川芎、丹参等及补血益气类药当归具有清除氧自由基的作用,是其保护血管内皮细胞,保护组织缺血再灌注损伤的机制之一^[20]。参附注射液能直接灭活黄嘌呤氧化酶,减少自由基的产生,抑制脂质过氧化,并可改善肝血流。银杏叶提取物能减少肝组织丙二醛(MDA)生成、超氧化物歧化酶(SOD)的消耗及改善肝组织的病理损伤,对肝脏 IRI 起保护作用^[21]。

2.3 对炎性细胞趋化和呼吸爆发的影响

孟申等^[22]观察了几种活血化痰中药对中性粒细胞的作用,证实阿魏酸、葛根素、瑞香素、灯盏花等均可抑制中性粒细胞的呼吸爆发作用,为活血化痰中药的抗氧化作用提供了依据。罗中华等^[23]证实三七、金银花可以减少中性粒细胞 H₂O₂ 释放,三七和虎杖还可以抑制溶菌酶的体外分泌。

2.4 保护线粒体,改善能量代谢

焦选茂等^[24]证实,丹参对缺血再灌注的保护作用除通过拮抗自由基外,丹参酮 II A-磺酸钠(丹参的有效成分)对线粒体呼吸链复合体(II, III)的电子传递速率和质子转移速率有明显的抑制作用,而对线粒体起保护作用。沙建平等^[25]通过实验进一步阐明丹参可以显著提高细胞色素 a₃、细胞色素 C、SOD 和能荷水平,改善呼吸链功能。大黄、白藜芦醇苷、川芎嗪等及某些补气、补肾中药均有防止脂质过氧化损伤,保护肝线粒体的作用^[26]。

2.5 减轻钙超载,调节钙稳定

缺血再灌注伴随有细胞内的钙超载现象,一般认为,钙超载是引起细胞不可逆损伤的重要因素之一。

三七总皂甙(PNS)是三七的主要成分,能抑制钙离子通道,防止钙超载;抑制肾素活性、降低前列腺素 I₂(prostaglandin I₂, PGI₂)/血栓素 A₂(thromboxane A₂, TXA₂)的比值,扩张血管改善肝脏灌流,具有保护肝脏 IRI 的作用。卢绮萍等发现,丹参作为受体操纵性钙阻滞剂能在肝缺血再灌注损伤中对肝细胞超微结构病理改变发挥良好的保护作用^[27]。

2.6 中药对核因子 κB (Nuclear factorκB, NF-κB) 及炎性细胞因子的干预

NF-κB 是细胞中一个重要的转录因子,它属于转录调控蛋白家族的一员,编码炎性细胞因子。大量研究证实 NF-κB 在调控炎性细胞因子方面起着关键作用。唐旭东^[28]证实心肌缺血-再灌注时刺激 NF-κB 的活化,启动中性粒细胞细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) 的表达而参与缺血-再灌注损伤的发生过程;三七总皂苷能抑制中性粒细胞内 NF-κB 的活化,减少细胞间黏附分子表达及中性粒细胞黏附而起到心肌 IRI 的作用。参附注射液能降低大鼠的心肌细胞凋亡和 NF-κB 表达而对心肌 IRI 起保护作用^[29]。红花注射液降低 IL-8 的水平,而对脑 IRI 起保护作用^[30]。桃核承气汤能抑制促炎细胞因子 IL-6 和 TNF-α 的释放,促进抗炎因子 IL-4 和 IL-10 的释放,从而通过减轻炎症反应对大鼠肠缺血再灌注损伤起保护作用^[31]。

3 小结

减轻肝脏 IRI 损伤,可从多方面、多角度着手。其中中草药预处理具有非常广阔的应用前景,但是尚存在许多尚未解决的问题。中草药对 IRI 保护作用的主要成分,是否存在中草药预处理的作用点,中草药药理机制的深入研究,如何尽快将研究成果应用于临床等。随着对 IRI 发生机制的更深入认识,必将为临床上肝脏保护及提高临床的治疗效果提供更多的手段和方法。

参考文献:

- [1] Katori M, Buelow R, Ke B, et al. Heme oxygenase-1 overexpression protects rat hearts from cold ischemia/reperfusion injury via anti-apoptotic pathway [J]. *Transplantation*, 2002, 73 (2): 287-292.
- [2] Lucchesi BR, Mullane KM. Leukocytes and ischemia-induced myocardial injury [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1986, 26 (4): 201-224.
- [3] Hirsch J, Hansen KC, Choi S, et al. Warm ischemia-induced alterations in oxidative and inflammatory proteins in hepatic Kupffer cells in rats [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2006, 5 (6): 979-986.
- [4] Gao W, Bentley RC, Madden JF, et al. Gene therapy for liver transplantation using adenoviral vectors: CD40-CD154 blockade by gene transfer of CD40Ig protects rat livers from cold ischemia and reperfusion injury [J]. *Mol Ther*, 2004, 9 (1): 38-45.
- [5] Zhang W, Wang M, Xie HY, et al. Role of reactive oxygen species in mediating hepatic ischemia-reperfusion injury and its therapeutic applications in liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39 (5): 1332-1337.
- [6] Yuan GJ, Ma JC, Gong ZJ, et al. Modulation of liver oxidant-antioxidant system by ischemic preconditioning during ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11 (12): 1825-1828.
- [7] Carini R, Albano E. Recent insights on the mechanisms of liver preconditioning [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125 (5): 1480-1491.
- [8] Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, et al. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion induced microvascular injury [J]. *Am J Physiol*, 1987, 253 (3 pt 2): H699-703.

- [9] Natori S, Fujii Y, Kurosawa H, *et al.* Prostaglandin E1 protects against ischemia-reperfusion injury of the liver by inhibition of neutrophil adherence to endothelial cells [J]. *Transplantation*, 1997, 64 (11): 1514 - 1520.
- [10] Upadhy GA, Strasberg SM, *et al.* Platelet adherence to isolated rat hepatic sinusoidal endothelial cells after cold preservation [J]. *Transplantation*, 2002, 73 (11): 1764 - 1770.
- [11] Uhlmann D, Scemmotau S, Witzigmann H, *et al.* Exogenous L-arginine protects liver microcirculation from ischemia reperfusion injury [J]. *Eur Surg Res.*, 1998, 30 (3): 175 - 184.
- [12] Huet PM, Nagaoka MR, Desbiens G, *et al.* Sinusoidal endothelial cell and hepatocyte death following cold ischemia-warm reperfusion of the rat liver [J]. *Hepatology.*, 2004, 39 (4): 1110 - 1119.
- [13] Wedgwood S, Black SM. Molecular mechanisms of nitric oxide-induced growth arrest and apoptosis in fetal pulmonary arterial smooth muscle cells [J]. *Nitric Oxide*, 2003, 9 (4): 201 - 210.
- [14] Sindram D, Porte RJ, Hoffman MR, *et al.* Synergism between platelets and leukocytes in inducing endothelial cell apoptosis in the cold ischemic rat liver: a Kupffer cell-mediated injury [J]. *FASEB J*, 2001, 15 (7): 1230 - 1232.
- [15] Rudiger HA, Clavien PA. Tumor necrosis factor-alpha, but not Fas, mediates hepatocellular apoptosis in the murine ischemic liver [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122 (1): 202 - 210.
- [16] Shen HD, Ke B, Zhai Y, *et al.* CD154-CD40 T cell costimulation pathway is required in the mechanism of hepatic ischemia/reperfusion injury, and its blockade facilitates and depends on heme oxygenase-1 mediated cytoprotection [J]. *Transplantation*, 2002, 74 (3): 315 - 319.
- [17] 汤碧娥, 徐庆, 宋丽华. 川芎嗪预处理对缺血再灌注损伤离体大鼠心脏的保护作用 [J]. *中国中医急症*, 2005, 14 (10): 993 - 995.
- [18] Chen SY, Hsiao G, Hwang HR, *et al.* Tetramethylpyrazine induces heme oxygenase-1 expression and attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13 (5): 731 - 740.
- [19] 孙备, 姜洪池, 赵金朋, 等. 丹参对大鼠肝脏低温保存损伤保护作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2000, 17 (3): 233 - 234.
- [20] 马玉杰, 陈强. 四种活血化瘀类中药注射液清除氧自由基作用的比较 [J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21 (5): 492 - 493.
- [21] 赵珂. 银杏叶提取物对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中原医刊*, 2007, 34 (3): 5 - 6.
- [22] 孟申, 吕照江, 张之南, 等. 几种中药有效成分对中性粒细胞呼吸爆发的影响 [J]. *中国药理学通报*, 1994, 1 (6): 439 - 441.
- [23] 罗中华, 黄文华, 刘敬. 几种中药对烫伤小鼠中性粒细胞的作
- 用 [J]. *解放军医学杂志*, 1994, 19 (4): 271 - 273.
- [24] 焦选茂, 周同庆, 刘树森, 等. 丹参酮 II A - 磺酸钠对鼠肝线粒体功能的影响 [J]. *生物化学杂志*, 1995, 11 (3): 292 - 296.
- [25] 沙建平, 祝彼得, 关如洪, 等. 丹参对兔急性胰腺炎肠粘膜上皮细胞线粒体呼吸链功能的影响 [J]. *成都中医药大学学报*, 2003, 26 (3): 1 - 3.
- [26] 田京伟, 杨建雄, 傅风华, 等. 白藜芦醇苷对羟自由基所致大鼠脑线粒体氧化损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2003, 19 (11): 1287 - 1289.
- [27] 卢绮萍, 史陈让, 吴在德, 等. 丹参防治肝缺血再灌注期肝细胞内钙超载的实验与临床研究 [J]. *中华外科杂志*, 1996, 34 (2): 98 - 101.
- [28] 唐旭东, 姜建青, 姜大春, 等. 三七总皂苷对心肌缺血再灌注中中性粒细胞核因子 κ B 活化及其粘附的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2002, 18 (5): 556 - 559.
- [29] 马晓鹞, 张良清, 邵义明, 等. 参附注射液对缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞凋亡和 NF- κ B 表达的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2007, 9 (6): 759 - 760.
- [30] 陈志强, 王万铁, 叶秀云, 等. 红花注射液对脑缺血/再灌注损伤家兔血清白细胞介素-8 的影响 [J]. *中国急救医学*, 2005, 25 (2): 118 - 119.
- [31] 程梦琳, 邱明义, 陶春晖, 等. 桃核承气汤对大鼠肠缺血再灌注损伤血清 IL-4、IL-6、IL-10 及 TNF- α 的影响 [J]. *湖北中医杂志*, 2007, 29 (5): 10 - 12.